

Title	5-Endo-Trig Type Cyclization of β, γ -Unsaturated Carboxylic Acids Using Pd-SPRIX Catalyst; a Computational Study
Author(s)	Randa, Kasem Mohamed Aly Gabr
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59432
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照 ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

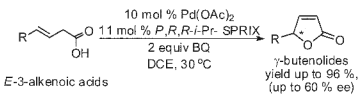
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名		ランダ RANDA	カゼム KASEM	モハメド MOHAMED	アリ ALY	ガブール GABR
博士の専攻分野の名称		博 士（理学）				
学 位 記 番 号		第 2 4 8 8 0 号				
学 位 授 与 年 月 日		平成 23 年 9 月 20 日				
学 位 授 与 の 要 件		学位規則第4条第1項該当 理学研究科化学専攻				
学 位 論 文 名		5-Endo-Trig Type Cyclization of β , γ -Unsaturated Carboxylic Acids Using Pd-SPRIX Catalyst: a Computational Study (Pd-SPRIX 触媒を用いる β , γ -不飽和カルボン酸類の 5-Endo-Trig 型環化反応に関する計算化学的解析)				
論 文 審 査 委 員		(主査) 教 授 笹井 宏明 (副査) 教 授 深瀬 浩一 教 授 中谷 和彦 京大化研教授 中村 正治 准教授 滝澤 忍				

論 文 内 容 の 要 旨

This dissertation describes a computational study on 5-endo trig type cyclization of β,γ unsaturated carboxylic acids using Pd-SPRIX catalyst and consists of three chapters: The first chapter describes the unprecedented activation of olefins that was displayed by Pd^{II}-spiro bis(isoxazoline)s (SPRIXs) complexes in the enantioselective oxidative cyclizations. In 2010, we reported 5-endo trig cyclization of β,γ -unsaturated carboxylic acids¹ *via* anti Baldwin’ s rule.² To have more insight about this unique 5-endo-trig type cyclization, the reaction mechanism by using DFT calculations adopting the B3LYP/6-31G(d) level of theory with ECP approximation (LANL2DZ)³ for the palladium center was studied. In chapter 2, three possible pathways have been successfully located and examined on their



potential energy profiles for distinct chemical models; *neutral pathway* “a”; which consists of an alkenoate anion (RCO_2^-), an acetate anion (AcO^-), a palladium (II) cation (Pd^{II}), and a SPRIX ligand, and *cationic pathway* “b”; consisting of an alkenoic acid (RCO_2H), AcO^- , Pd^{2+} and a SPRIX ligand, and *neutral pathway* “c”; consisting of RCO_2^- , AcO^- , Pd^{2+} , an acetic acid (AcOH), and a SPRIX ligand. Finally the pathway “c” is found to be best to describe the Pd-SPRIX-catalyzed enantioselective 5-endo-trig type cyclization and the energetics obtained for this pathway agrees well with the experimental observations.

The pathway “c” involves the intramolecular nucleophilic attack of the carboxylate moiety to the carbon-carbon double bond activated by the coordination of Pd-SPRIX, and the reductive β -hydride elimination from the resulting organopalladium intermediate. The overall reaction coordinate showed that the cyclization transition state TS-1c is the enantio-determining step as well as the RDS, therefore the prevalence of *R* rather than *S* isomer of the cyclized product was confirmed theoretically and it agrees with the experimental findings. The reductive β -hydride elimination TS-2c possesses a seven membered cyclic structure, in which the acetate ligand plays a key role to lower the activation barrier. The SPRIX ligand is found to behave as a hemilabile ligand due to its rigid framework to facilitate the elimination step. The difference between the reactivity of the *Z*-alkenoic and *E*-alkenoic acids could be explained by our theoretical model. Also the present theoretical study suggests the higher reactivity of the Pd-SPRIX that facilitates the formation of π -complex compared to Pd-*t*-Bu-Box ligand that will affect the overall activation energy.

In chapter 3, we focused on TS-1c (*R*) and TS-1c (*S*) in order to design a new SPRIX ligand that increase the enantioselectivity of the γ -butenolides and we found that L_{Bu} and L_{Ph} could increase the enantioselectivity of the product theoretically by increasing the energy difference between the cyclization TS of both *R* and *S* isomers to 5.6 and 5.5 kcal/mol, respectively.

References:

- 1) Bajracharya, G. B.; Koranne, P. S.; Nadaf, R. N.; Gabr, R. K. M.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2010**, *16*, 9064.
- 2) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734.
- 3) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; John Wiley & Sons: New York, 1986 and references cited therein.

論文審査の結果の要旨

学位申請者は、パラジウム-スビロピスイソオキサゾリン錯体 (Pd-SPRIX) を触媒として進行する β,γ -不飽和カルボン酸類の、5-endo-trig 型環化反応による γ -ブテノリド類の生成機構を計算科学的に解明した。この反応は、ビスオキサゾリン配位子 (box) 等、SPRIX 以外の不斉配位子を用いると反応が進行しない。申請者は、Pd に有効内殻ポテンシャル法 (LANL2DZ) を適用した密度汎関数法 (B3LYP)

を用いて、SPRIX 上の各置換基や Pd カチオンの対アニオンの立体配座を考慮した膨大な数の計算を行った結果、本 5-endo-trig 型環化反応が、環化過程と β -ヒドリド脱離の、二つの遷移状態を経由して進行することを明らかとした。律速段階でありエナンチオ選択性の制御段階でもある最初の環化過程において、box 配位子を用いた場合や、*Z* 体の出発物質では反応が進行しない原因を明らかにすることにも成功している。 β -ヒドリド脱離の過程では、通常の 4 員環遷移状態ではなく、酢酸の関与した 7 員環遷移状態の方がエネルギー的に有利であることを示し、本環化反応の特異性を明らかとした。

さらに申請者は、新規光学活性配位子のデザインも検討し、二つのイソプロピル基の代わりに *t*-ブチル基とメチル基を持つ配位子において高い不斉誘起が期待できることを見いだしている。

このように申請者は計算科学的手法を用いて、Baldwin 則から通常は進行しにくいとされる 5-endo-trig 型環化反応の機構を解明するとともに、理論的根拠に基づいた新規不斉配位子の設計を行うことに成功した。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。

